



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

KOŞULLU RUHSATLANDIRMA (ACİL KULLANIM ONAYI) BAŞVURUSU VE DEĞERLENDİRMESİ HAKKINDA KILAVUZ

İRD-KLVZ-15

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	13/01/2021
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15/11/2022
2. Revizyon Yürürlük Tarihi	23/01/2023
3. Revizyon Yürürlük Tarihi	31/03/2023
4. Revizyon Yürürlük Tarihi	06/06/2023

Amaç

MADDE 1- (1) Bu Kılavuzun amacı, koşullu ruhsatlandırma (Acil Kullanım Onayı, AKO) başvuruları ve bu başvuruların değerlendirilmesi hakkında yapılacak iş ve işlemlerin usul ve esaslarını belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu kılavuz; 11/12/2021 tarihli ve 31686 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 33 üncü, 34 üncü ve 35 inci maddeleri kapsamında yapılacak başvuruları ve bu başvuruların değerlendirilmesine yönelik iş ve işlemleri kapsar.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu kılavuz; Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine dayanılarak hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu Kılavuzda geçen;

- a) Gereklilikler: Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin ikinci fıkrasında belirtilen ve koşullu ruhsat verilebilmesi için sağlanması gereken gereklilikleri,
- b) Koşullu Ruhsat (Acil Kullanım Onayı): Yönetmeliğin 33 üncü, 34 üncü ve 35 inci maddelerine göre verilen onayı,
- c) Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu,
- ç) Referans düzenleyici otorite: Söz konusu beşeri tıbbi ürüne daha önce onay/ruhsat vermiş ve yaptığı değerlendirmelerin beşeri tıbbi ürünün ülkemizde ruhsatlandırılmasında rehberlik etmesi için ruhsat başvuru sahibi tarafından kullanıldığı güvenilir bir otoriteyi [Dünya Sağlık Örgütü, ICH (Uluslararası Harmonizasyon Konseyi) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri, Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesi (MHRA)],
- d) Spesifik zorunluluklar: Yönetmeliğin 35 inci maddesi doğrultusunda koşullu ruhsat başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürüne özgü, Kurum tarafından belirlenen ve koşullu ruhsatlandırılmış ürünler için ruhsat sahibinin Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin ikinci fıkrasında belirtilen gerekliliklerin yerine getirilmesini ve yarar/risk dengesinin pozitif olduğunun teyit edilmesini sağlamak üzere, devam etmekte olan çalışmalarını tamamlaması ya da yeni çalışmalar gerçekleştirmesini zorunlu hale getiren ve ek olarak farmakovijilans verilerinin toplanmasına yönelik olarak da getirilebilen zorunlulukları,
- e) Yönetmelik: Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğini,

ifade eder.

Genel Esaslar

MADDE 5 – (1) Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasına istinaden ruhsatlı bir beşeri tıbbi ürünün terapötik endikasyonlarında değişiklik yapılması veya yenilerinin eklenmesi ile

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	2/20

ilgili değişiklikler hariç olmak üzere aşağıdakilerden en az biri kapsamına giren beşeri tıbbi ürünler için Kuruma koşullu ruhsatlandırma başvurusu yapılabilir;

- a) Yaşamı tehdit eden veya ciddi derecede engellilik yaratan hastalıkların tedavisini, önlenmesini veya tıbbi teşhisini amaçlayan beşeri tıbbi ürünler,
- b) Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılacak olan beşeri tıbbi ürünler.

(2) Koşullu ruhsatlandırma için uygunluk kriterleri Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin ikinci fıkrasında tanımlanmıştır. Buna göre etkililik ve güvenlilik ile ilgili kapsamlı klinik verilerin henüz sağlanamamış olmasına rağmen aşağıdaki gerekliliklerin tümünün sağlanması durumunda koşullu ruhsat verilebilir;

- a) Beşeri tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin pozitif olması,
- b) Başvuru sahibinin kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması,
- c) Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi,
- ç) Ek veri gerektirmesine rağmen ilgili beşeri tıbbi ürünün piyasada bulunmasının sağladığı halk sağlığına faydasının, bulunmamasının oluşturacağı riske kıyasla daha fazla olması.

Beşeri Tıbbi Ürünün Koşullu Ruhsatlandırma Kapsamına Girdiğinin Gerekçelendirilmesi

MADDE 6- (1) Başvuru sahibi, beşeri tıbbi ürünün Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasında tanımlanan koşullu ruhsatlandırma kapsamına girdiğini gerekçelendirmelidir. Bunlar;

a) **Yaşamı tehdit eden veya ciddi derecede engellilik yaratan hastalıkların tedavisi, önlenmesi veya tıbbi teşhisi amacıyla kullanılacak beşeri tıbbi ürünler için;** hastalığın şiddetinin (ciddi şekilde engellilik yaratan veya yaşamı tehdit eden doğasının) nesnel ve ölçülebilir tıbbi veya epidemiyolojik bilgilere dayanılarak gerekçelendirilmesi gerekir. Yaşamı tehdit eden bir hastalığın mortalite ve yaşam beklentisi rakamlarına dayanılarak tanımlanması nispeten kolaydır. Bir hastalığın ciddi şekilde engellilik yarattığını gerekçelendirirken morbidite ve hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki değişiklikler dikkate alınmalıdır. Bir hastalığın ciddi şekilde engellilik yarattığının düşünülmesi için, hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki değişikliklerin hastalık sırasında veya daha sonraki aşamalarda yerleşmiş büyük etkiye sahip olması gerekir. Bu etkiler mümkün olduğunca objektif kriterlerle ölçülmelidir. Ayrıca, ciddi engellilik veya ölümcül sonuç, hedef hastalığın ve terapötik endikasyonun önemli bir özelliği (hedef popülasyonun önemli bir bölümünü etkiliyor) olmalıdır.

b) **Acil durumlarda kullanılacak beşeri tıbbi ürünler için;** Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılmasının amaçlandığına dair bir gerekçe sunulmalıdır. İlgili Dünya Sağlık Örgütü Kararlarına veya Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 1082/2013/AB nolu Sağlığa Yönelik Ciddi Sınır Ötesi Tehditlerle İlgili Kararı çerçevesinde

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	3/20

Komisyon tarafından kabul edilen tedbirlere veya Sağlık Bakanlığının resmî açıklamasına atıf yapılır.

Başvuru Sahibinin Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusu Talebi ve Özel Durum Tespitine Yönelik Değerlendirme

MADDE 7- (1) Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrası kapsamına giren beşeri tıbbi ürünler için, koşullu ruhsatlandırma ihtiyacına yönelik olarak özel durum tespiti için Kuruma başvuru yapılır. Beşeri tıbbi ürünler için koşullu ruhsatlandırma ihtiyacına yönelik özel durum tespiti Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılır.

(2) Başvuruda asgari olarak;

a) Beşeri tıbbi ürünün Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasına göre hangi kapsamda kullanılacağına dair beyan ve bu Kılavuzun 6 ncı maddesine uygun gerekçe,

b) Beşeri tıbbi ürünün bileşimi, farmasötik şekli, pozolojisi ve uygulama yolu,

c) Beşeri tıbbi ürünün koşullu ruhsatlandırıldığı veya Dünya Sağlık Örgütü Acil Kullanım Listelenme Prosedürü dahil Acil Kullanım Onayı aldığı otoritelerin listesi,

ç) Beşeri tıbbi ürüne ilişkin etkililik, güvenlilik ve kalite ile ilgili elde bulunan veriler Ortak Teknik Doküman (CTD) modül başlıkları ile uyumlu olacak şekilde liste halinde sunulur.

(3) Referans düzenleyici otoriteler tarafından onaylı/ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için İRD-KLVZ-13 Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Sürecine İlişkin Güven Uygulamaları Kılavuzu kapsamında başvuruda bulunulur. Kılavuzda yer alan koşulların sağlandığı durumlarda, referans düzenleyici otoriteler tarafından yapılan önceki değerlendirmeler ruhsatlandırma başvurusunun değerlendirilmesinde dikkate alınır.

(4) Kurum gerekli gördüğü hallerde başvuru sahibinden ek bilgi talep edebilir.

(5) Kurum tarafından yapılan değerlendirme sonucu başvuru sahibine bildirilir.

Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusu

MADDE 8- (1) Öncelik Değerlendirme Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda koşullu ruhsatlandırma başvurusunda bulunulması uygun bulunan beşeri tıbbi ürünler için Yönetmeliğin 33 üncü maddesi doğrultusunda Kuruma başvuru yapılır. Koşullu ruhsatlandırma başvurusunda bulunulmasının uygun olduğunu gösteren ilgili Öncelik Değerlendirme Kurulu kararı başvuru dosyasında sunulur.

(2) Koşullu ruhsatlandırma başvurusu, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1 ve CTD Kılavuzu doğrultusunda yapılır. Koşullu ruhsatlandırma başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün üretim/kalite kontrolü ve klinik geliştirme işlemlerinin ürün ruhsatlandırılana kadar devam etmesi ve nihai olarak spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsata geçiş için sunulması gerektiğinden başvuru dosyasında, koşullu ruhsatlandırma başvurusu sırasında hiçbir bilgi bulunmayan bölümler “veri veya bilgi mevcut değil”, “çalışma devam ediyor” veya “uygulanamaz” olarak belirtilmelidir.

(3) Uygulanabilir olduğu durumlarda, başvuru sahibi tarafından beşeri tıbbi ürünün üretildiği ülkenin ulusal ilaç otoritesi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Harmonizasyon

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	4/20

Komitesi (ICH) kurucu veya daimi üyesi yetkili otoriteleri, Avustralya Ulusal İlaç Otoritesi (TGA) veya İngiltere Ulusal İlaç Otoritesine (MHRA) ait halka açık yayımlanan ve yayımlanmayan değerlendirme raporu/raporları Kuruma sunulur.

(4) Acil/kriz durumlarında kullanılacak beşeri tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılması için ruhsatlandırma yolağı Kurum tarafından risk bazlı yaklaşım ile değerlendirilir. Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendi kapsamındaki başvurular için acil/kriz durumu sebebiyle başvuru esnasında sağlanabilecek esneklikler, risk bazlı yaklaşım ve yolakta yer alan prosedürler için geçerli zaman çizelgeleri KYS-KLVZ-03'te yer alır.

(5) Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendi kapsamındaki başvurular için, Yönetmeliğin 12 nci maddesi üçüncü fıkrasında belirtilen CTD ön değerlendirmesi acil durum sebebiyle 5 günde sonuçlandırılır.

Başvuru Sahibi Tarafından Gerekliliklerin Karşılandığının Gösterilmesi

MADDE 9- (1) Koşullu ruhsatlandırma için gereklilikler Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin ikinci fıkrasında belirtilmiştir. Koşullu ruhsatlandırma talebinde bulunan başvuru sahibi bu gerekliliklerin her birinin nasıl karşılandığını gerekçelendirmelidir.

(2) **Beşeri tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin pozitif olduğunun gösterilmesi;** kapsamlı bilimsel kanıtlara, özellikle terapötik etkililiğin, güvenliliğin ve dolayısıyla yarar/risk dengesinin değerlendirilmesini desteklemek için kanıt oluşturabilecek klinik araştırmalardan (genellikle randomize kontrollü araştırmalar) elde edilen verilere dayanmalıdır. Bu kapsamda aşağıda belirtilen hususların başvuru dosyasında yer alması gerekir.

a) Yönetmeliğin Ek 1'inde belirtilen veri gereklilikleri, koşullu ruhsatlandırılan ürünler için geçerlidir. Ancak ruhsatlandırma sürecinde sunulan veriler normalde gerekli olandan daha az kapsamlı olabilir. Pozitif bir yarar-risk dengesinin gösterilmesi için sunulan mevcut veriler, beşeri tıbbi ürünün yararını, yapılan çalışmalarla belirlenen risklere ve bazı verilerin yokluğuna ilişkin risklere karşı değerlendirilmelerini sağlayacak ölçüde gösterilmesi için nitelik ve nicelik olarak yeterli olmalıdır.

b) Başvuru ve koşullu ruhsatlandırma sürecinde mevcut olmayan veriler başvuru sahibi tarafından değerlendirilmeli, daha az kapsamlı verilerin kabul edilebilirliği, mevcut sonuçlara dayalı olarak ve pozitif yarar/risk dengesi gerekliliği dikkate alınarak başvuru dosyasında gerekçelendirilmelidir. Gerekçelendirildiği takdirde, koşullu ruhsatlandırmadan sonra sunulabilecek veriler aşağıdakileri içerebilir:

1) Daha uzun vadeli, klinik olarak en belirgin etkililik sonlanım noktasına ilişkin sonuçlar (koşullu ruhsatlandırma sırasında bir ara sonlanım noktası kullanıldığında) Örneğin hayatta kalma verileri, tedaviye verilen genel yanıt oranı.

2) Daha büyük bir veri tabanından veya daha uzun bir periyotta, aynı sonlanım noktasında ve aynı popülasyonda elde edilen güvenlilik ve etkililik sonuçları.

3) Tanımlanan ilave sonlanım noktaları veya spesifik konular hakkında daha fazla veri. Örneğin metastazlar, karaciğer bozuklukları üzerindeki etkiler vb.

4) Etkililik verileri. Örneğin bir aşı ürününün immünojenitesine ilişkin veriler.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	5/20

5) Önemli alt popülasyonlardan elde edilen daha fazla veri. Örneğin dirençli veya önemli olabilecek belirli bir biyobelirteçi taşıyan hastalardan elde edilen veriler.

6) Diğer ilaçların etkisine ilişkin daha fazla veri. Örneğin kombinasyon tedavilerinde, kombinasyonda yer alan diğer yardımcı ilaçlarla etkililik verileri.

c) Ruhsatlandırma sırasında yararlı etkilerin belirlenmesi, potansiyel olarak klinik yarara dönüşmesi beklenen ancak klinik yararı doğrudan ölçmeyen ara sonlanım noktalarına dayanabilir. Böyle bir yaklaşım öneriliyorsa, başvuru dosyasında ara sonlanım noktasının uygunluğu tartışılmalı ve klinik yararın bu veriler ile gösterilebilmesi veya çıkarım yapılabilmesi mevcut kanıtlara dayalı olarak gerekçelendirilmelidir. Başvuru sahibi özellikle, ara sonlanım noktasının klinik yararı öngördüğü kesinlik düzeyini ve belirsizliklerin kabul edilebilirliğini gerekçeleri ile tartışmalıdır. Koşullu ruhsatın verilmesi, ara sonlanım noktası verilerinin gösterdiği klinik yararın kapsamı hakkındaki belirsizliklerden daha üstün yararlar gösterdiği ve klinik yararların teyidinin hala gerekli olduğu durumlarda uygun olabilir.

ç) Kapsamlı verilerden daha azıyla pozitif bir yarar/risk dengesinin kurulduğu durumlar, mevcut verilerin ek verilerle (örneğin daha uzun süreli, daha büyük veri tabanı veya ek sonlanım noktaları ile) desteklenmesinin gerektiği ancak mevcut verilerle gösterilen yararların risklerden daha üstün olduğu ve beşeri tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasının gecikmesinin halk sağlığını tehdit edeceği durumları da içerir.

d) Güvenlilik verileriyle ilgili mevcut kısıtlamalar belirsizliklere neden olmakla birlikte yarar/risk dengesinin değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Beşeri tıbbi ürünün güvenliliğinin kabul edilebilirliği, mevcut güvenlilik verilerine dayanarak ve beşeri tıbbi ürünün gösterilen yararları dikkate alınarak durum bazında değerlendirilmelidir.

e) Koşullu ruhsatlandırma için, çalışmaların, normalde beklenenden daha küçük boyutlu veya daha kısa süreli veya farklı sonlanım noktalarına sahip olması kabul edilebilir. Ancak verilerin daha az kapsamlı olmasına bağlı olarak yarar ve risklere ilişkin belirsizliklerin artması da dikkate alındığında, mevcut veriler doğrultusunda yararların risklerden daha ağır bastığı kanıtlanmalıdır. Başvuru dosyasında yapılan değerlendirmelerle, pozitif yarar/risk dengesinin daha kapsamlı çalışmalar ile (örneğin, diğer son noktalar üzerindeki etkinin doğrulanması, uzun vadeli etkiler, özel popülasyonlardaki etki veya yanıt verenlerin tanımlanması) doğrulanması gereken yönlerinin de tartışılması gerekir.

(3) Başvuru sahibinin kapsamlı klinik verileri sağlayabilecek olması gerekir. Spesifik zorunluluklar nedeniyle, koşullu ruhsat sahibinin, yarar/risk dengesinin pozitif olduğunu doğrulayan kapsamlı klinik veriler sağlamak amacıyla devam eden çalışmalarını tamamlaması veya yeni çalışmalar yürütmesi gerekir. Acil durumlarda, kapsamlı klinik dışı veya farmasötik veriler sağlamak için spesifik zorunluluklar da gerekebilir. Bu kapsamda aşağıda belirtilen hususların başvuru dosyasında yer alması gerekir.

a) Kapsamlı veriler, örneğin birincil veya ikincil sonlanım noktalarındaki mevcut verilerin daha kapsamlı veri kümeleriyle tutarlılığını kontrol ederek veya ilgili endikasyonlardaki ek çalışmalarla, klinik olarak anlamlı (uzun vadeli) sonlanım noktaları hakkında bilgi sağlayarak, etki süresini araştırarak, daha geniş güvenlilik verisi sunarak ve genellikle beşeri tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak yarar/risk dengesinin pozitif olduğunu doğrulamayı amaçlamaktadır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	6/20

b) Uygulanan spesifik zorunluluklar, onaylanmış endikasyondaki pozitif yarar/risk dengesini doğrulamak ve beşeri tıbbi ürünle ilgili kapsamlı bir dosya elde etmek için kanıt elde etmeyi amaçlamalıdır. Önerilen endikasyonda güvenilirlik ve etkililikle ilgili geriye kalan soruların neler olduğu ve bu soruların çözümüyle zorunluluğun nasıl yerine getirileceği konusunda net bir açıklama ve gerekçe sunulmalıdır. Spesifik zorunluluklar belirgin olarak randomize klinik araştırmaları içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

c) Kapsamlı veri eksikliğinden kaynaklanan belirsizliklerin uygun bir takvim çerçevesinde giderilmesini sağlamak için devam eden çalışmaların mümkün olan en kısa sürede tamamlanması önemlidir. Başvuru sahibi, kararlaştırılan takvim içinde ne kadar kapsamlı verilerin sağlanabileceğini açıklamalıdır.

ç) Başvuru sahibi, koşullu ruhsat verildikten sonra karşılaşılabilecek olası zorluklardan kaçınmak için, spesifik zorunluluklar olarak devam eden veya gerçekleştirilecek olan çalışmaların uygulanabilirliği ve kalitesi konusunda güvence sağlamalıdır (ruhsatlandırma sonrasında aynı popülasyondan olan hastalar ile yapılan denemelerde, gönüllü alımında yaşanabilecek zorluklar, devam eden ya da gelecek çalışmalarda oluşabilecek körleme kırma, ya da başka herhangi bir şekilde istatistiki analizlerin riske girmesi gibi durumlar).

d) Kurum, başvuru dosyasında sunulan bu bilgiler doğrultusunda koşullu ruhsatlandırmanın uygunluğu veya geçerliliğini değerlendirir. Yarar/risk dengesinin pozitif olduğunun teyidi için gerekli olan ileri çalışmaların zamanında tamamlanamayacağı öngörülüyorsa bu durum koşullu ruhsat verilmesi konusunda olumsuz bir görüşe yol açabilir.

e) Spesifik zorunlulukların parçası olarak devam eden veya gerçekleştirilecek olan her çalışma için bir çalışma özeti sunulmalıdır. Özeti yapısı ve içeriği, çalışmanın türüne ve spesifik zorunluluğun türüne bağlı olarak değişir. Tipik bir klinik etkililik çalışması için sunulan çalışma özeti aşağıdakileri içermelidir:

- Başlık

- Giriş ve amaç (birincil ve ikincil amaçlar, gerekçe)

- Tedaviler (ilaçlar, dozlar ve prosedürler)

- Çalışma popülasyonu ve ilgili gerekçeyle birlikte çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısı

- Körleme/maskeleme düzeyi ve yöntemi (örneğin; açık etiketli körleme, çift körlü deneme, tek körlü deneme, değerlendiricinin hangi ilacın/tedavinin uygulandığını bilmediği ancak hastanın/araştırmacının bildiği çalışmalar)

- Kontrol(ler) türü (örneğin plasebo, tedavi yok, aktif kontrol, doz-yanıt) ve çalışma tasarımı (paralel, çapraz)

- Tedaviye atama yöntemi (randomizasyon, tabakalandırma)

- Randomizasyon öncesi ve tedavi sonrası dönemler, tedaviyi bırakma dönemleri ve tek ve çift kör tedavi dönemleri dahil olmak üzere tüm çalışma dönemlerinin sırası ve süresi

- Birincil ve ikincil etkililik ve güvenilirlik değişkenleri

- Etkililik veya güvenilirliğin ara ve nihai analizleri için ana yöntemlerin tanımı.

- Çalışmanın başlatılması, yürütülmesi, analizi ve raporlanması için önemli basamakların zamanlaması ve açıklaması (ara raporların içerikleri dahil).

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	7/20

- Çalışmanın gerekçesi ve uygulanabilirliği hakkında eleştirel bir tartışma

(4) Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin ikinci fıkrasının (c) bendi ve üçüncü fıkrası doğrultusunda karşılanmamış tıbbi ihtiyacın giderildiği gösterilmelidir. Bu amaçla başvuru sahipleri;

a) Karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç olduğunu ve yeni yöntemlerin getirilmesi gerektiğini veya mevcut yöntemler üzerinde büyük bir iyileştirme sağlanması gerektiğini gerekçelendirmelidir. Karşılanmamış bir tıbbi ihtiyacın giderildiğinin gösterilmesi, vaka bazında gerekçelendirilmelidir. Gerekçelendirmeler, tıbbi veya epidemiyolojik verilere dayalı olarak karşılanmamış tıbbi ihtiyacı ölçmelidir.

b) Hastalığın başlangıcı ve süresi üzerinde bir etkiye sahip olmak veya hastalığın morbiditesi veya mortalitesini azaltmak gibi etkililik veya güvenliliğin anlamlı şekilde iyileştirilmesi önemli terapötik üstünlük olarak ele alınır. İstisnai durumlarda, tedaviye uyumla ilgili mevcut ciddi sorunların üstesinden gelinmesi, yalnızca hastanede tedavi edilebilme yerine ayakta tedavi olanağı sağlanması gibi iyileştirmeler de önemli bir terapötik üstünlük olarak değerlendirilebilir.

c) Terapötik üstünlükler, iyi yürütülen randomize kontrollü çalışmalardan (kanıta dayalı yarar gösterimi) elde edilen sağlam kanıtlara dayanılarak, klinik uygulamada kullanılan mevcut yöntemlerin olduğu durumlarda bu yöntemlerle karşılaştırmalı olarak gösterilmelidir.

ç) Karşılanmamış tıbbi ihtiyaçların karşılanacağı iddiasını desteklemek için başvuru sahibi başvuru dosyasında aşağıdaki bilgileri sunmalıdır.

1) Karşılanmamış bir tıbbi ihtiyacı vurgulayarak mevcut önleme, teşhis veya tedavi yöntemlerinin eleştirel bir incelemesi,

2) Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın bilimsel değerlendirmeler dikkate alınarak ölçülebilir şekilde ifade edilmesi (örneğin, ölçülebilir tıbbi veya epidemiyolojik veriler),

3) Beşeri tıbbi ürünün karşılanmamış tıbbi ihtiyaca ne ölçüde hitap edeceğinin gerekçesi.

(5) Ek veri gerektirmesine rağmen ilgili beşeri tıbbi ürünün piyasada bulunmasının sağladığı halk sağlığına yararın, bulunmamasının oluşturacağı riske kıyasla daha fazla olduğu gösterilmelidir. Halk sağlığına sağlanan yararların, ek verilerin gerekliliğinden doğan risklerden daha üstün olduğu iddiasını desteklemek için, başvuru sahibi aşağıdaki hususları ele alan bir gerekçe sunmalıdır.

a) Beşeri tıbbi ürünün piyasada hemen bulunabilirliğinin halk sağlığına sağladığı yararlar,

b) Ek verilerin gerekliliğinden doğan riskler,

c) Acil erişim kapsamında halk sağlığına sağlanan yararların risklerden nasıl üstünlük sağladığı.

Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusunun Değerlendirilmesi

MADDE 10- (1) Kurum, koşullu ruhsatlandırma başvurularını, Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin ikinci fıkrasında belirtilen gereklilikler açısından bilimsel ve uluslararası standartlara göre değerlendirir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	8/20

(2) Kurum gerekli gördüğü hallerde başvuru sahibinden ek bilgi talep edebilir.

(3) Kurum, koşullu ruhsatlandırılmış ürüne ait spesifik zorunlulukları ve bu zorunlulukların tamamlanması için gereken takvimi başvuru sahibi ile iş birliği halinde oluşturur.

(4) Koşullu ruhsatlandırma başvuruları Yönetmeliğin 15 inci maddesine göre ruhsatlandırma işlemlerinde öncelikli olarak değerlendirilir. Aktif değerlendirme süresi 210 günden 150 güne düşürülür. Yönetmeliğin 33 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendi kapsamındaki başvurular acil durum sebebiyle aşağıdaki zaman çizelgelerine göre değerlendirilir. Acil/kriz durumlarında CTD ön değerlendirme, bilimsel değerlendirme ve koşullu ruhsatlandırma onayı zaman çizelgeleri ürüne özgü olarak belirlenir ve mümkün olduğu kadar kısa olabilir. Genel olarak aşağıdaki zaman çizelgeleri uygulanır:

Aşama	Süre (gün)
CTD ön değerlendirme	5
Bilimsel değerlendirme - Bağımsız değerlendirme - Güven prosedürü	10 5
Cevapların değerlendirilmesi	10
İdari inceleme ve koşullu ruhsatlandırma onayı	5
Toplam düzenleyici süre	En fazla 30

NOT: Süre, Kurum dokümanları eksiksiz aldığı anda başlar. Başvuru sahibinde geçen süre yukarıdaki zaman çizelgelerine dahil değildir.

(5) Başvurusu yapılan beşeri tıbbi ürünün birinci fıkrada belirtilen gereklilikleri karşılama durumunda Yönetmeliğin 34 üncü maddesinin birinci fıkrasının (a) bendi doğrultusunda bir yıl geçerlilik süresi ile Kurum tarafından koşullu ruhsat verilir. Yönetmeliğin aynı bendi doğrultusunda koşullu ruhsatın geçerliliği yıllık olarak yeniden değerlendirilir.

(6) Yönetmeliğin 28 inci maddesinin beşinci fıkrasına göre Dünya Sağlık Örgütü veya Avrupa Birliği tarafından tanınan veya Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen halk sağlığı tehditlerine karşı acil durumlarda kullanılacak olan ve tedariki yalnızca kamu tarafından yapılacak beşeri tıbbi ürünler için Kurum, satış izninde söz konusu ürünlerin piyasaya sunulabileceği kamu hizmeti veren sağlık kurum ve kuruluşlarına ilişkin kısıtlamalar tanımlayabilir. Söz konusu kısıtlamalar satış izninde belirtilir.

Koşullu Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları

MADDE 11- (1) Koşullu ruhsat sahibi, Yönetmeliğin 25 inci maddesindeki sorumlulukların yanı sıra;

a) Yönetmeliğin 35 inci maddesi doğrultusunda belirlenmiş olan spesifik zorunlulukları, aynı maddeye istinaden belirlenen takvime uygun olarak tamamlamak,

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	9/20

b) Yönetmeliğin 34 üncü maddesi gereğince beşeri tıbbi ürüne ait periyodik yarar/risk değerlendirme raporunu Kurum tarafından istenildiğinde derhal ya da asgari olarak altı ayda bir sunmak,

c) Yönetmeliğin 34 üncü maddesine göre Kısa Ürün Bilgilerinde ve Kullanma Talimatında ürünün belli açılardan halen yetersiz olduğu, ruhsat geçerlilik süresinin bir yıl olduğu ve ruhsatının yıllık olarak yeniden değerlendirileceğini belirtmek, ile yükümlüdür.

Koşullu Ruhsatın Yenilenmesi

MADDE 12- (1) Yönetmeliğin 34 üncü maddesine göre koşullu ruhsat bir yıl süreyle geçerlidir ve koşullu ruhsat yıllık olarak yenilenebilir.

(2) Yönetmeliğin 34 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendine göre ruhsat sahibinin ruhsat geçerlilik süresinin dolmasına en az 90 gün kala tabi olduğu spesifik zorunlulukların durumuna dair ara raporla birlikte ruhsat yenileme için başvurması gerekir.

(3) Kurum yenileme başvurusunu yarar/risk dengesi temelinde değerlendirir ve koşullu ruhsatlandırılmış ürüne ait spesifik zorunlulukları ve bu zorunlulukların tamamlanması için gereken takvimin muhafaza edilmesi veya değiştirilmesinin gerekip gerekmediği ve ruhsatın yenilenmesinin, askıya alınmasının veya iptal edilmesinin gerekip gerekmediği konusunda karar verir. Kurum, ruhsat yenileme başvurusunu 90 gün içerisinde sonuçlandırır.

(4) Bilimsel ve uluslararası standartlar açısından uygun bulunması halinde ilave spesifik zorunluluklar ile takvim güncellenerek koşullu ruhsat geçerlilik süresi uzatılabilir.

(5) Ruhsatlandırma sırasında zorunlu kılınan spesifik zorunlulukların veya bunların tamamlanması için belirlenen son tarihlerin değiştirilmesi, yalnızca uygun bir gerekçeye ve ruhsatlandırma sırasında ön görülemeyen sebeplere dayanılarak kabul edilebilir. Spesifik zorunlulukların yerine getirilmesinde ruhsatlandırmadan sonra ortaya çıkan öngörülebilir gecikmeler ve bunların yarar/risk dengesi üzerindeki etkisi derhal rapor edilmelidir. Spesifik zorunlulukların yerine getirilmesi için belirlenen son tarihin uzatılması yalnızca, sunulan kanıtların, ürünün piyasada bulunmasının hastalar için sağladığı yararın, ek verilerin gerekliliğinden doğan risklerden hala üstün olduğunu göstermesi durumunda uygun bulunabilir.

(6) Ruhsat sahiplerine, yarar/risk dengesinin pozitif olduğunu teyit etmek amacıyla spesifik zorunlulukların belirlendiği bildirilir. Dolayısıyla spesifik zorunluluklara uyulmadığının tespit edilmesi durumunda Kurum, yarar/risk dengesinin pozitif olmadığını değerlendirebilir. Bu durumda ilgili mevzuat kapsamında gerekli işlem uygulanır.

(7) Ruhsat yenileme başvurusu Yönetmeliğin 34 üncü maddesinin birinci fıkrasının (b) bendinde belirtilen süre içerisinde yapılmış ise Kurum kararını bildirinceye kadar ürün piyasada kalabilir.

(8) Koşullu ruhsat sahibi tarafından bu Kılavuzun 11 inci maddesinde belirtilen sorumlulukların yerine getirilmediğinin veya bu Kılavuzun 9 uncu maddesinin birinci fıkrasında atıfta bulunulan kriterlerden herhangi birinin karşılanmadığının tespit edildiği durumlarda söz konusu ürünlerin ruhsat iptal işlemleri Yönetmeliğin 22 nci maddesi doğrultusunda ruhsat askı işlemi yapılmaksızın gerçekleştirilir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	10/20

(9) Koşullu ruhsatın iptal edildiği durumda piyasadaki beşeri tıbbi ürünler için 19 Kasım 2015 tarihli ve 29537 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Geri Çekme Yönetmeliği’ne göre işlem yapılır.

(10) Yönetmeliğin 35 inci maddesinin dördüncü fıkrasına göre spesifik zorunlulukların tümünün yerine getirilmesi durumunda Kurum tarafından spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsat düzenlenir.

Koşullu Ruhsatın Yenilenmesi İçin Sunulması Gereken Belgeler

MADDE 13- (1) Koşullu ruhsatın yenilenmesi başvurusunda aşağıda belirtilen belgelerin sunulması gerekir:

a) Ruhsatlandırmadan bu yana sunulan spesifik zorunlulukların ve ruhsata ilişkin diğer koşulların kapsam, durum, başvuru tarihi ve tamamlanma tarihini (geçerli olduğunda) gösteren kronolojik bir listesi.

b) Kısa Ürün Bilgisi, Kullanma Talimatı ve ambalaj bilgileri.

c) Spesifik zorunlulukların yerine getirilmesine ilişkin, her bir spesifik zorunluluk için ayrıntılar da dahil olmak üzere bir ara rapor (Bu raporun amacı, spesifik bir zorunluluğa konu olan verilerin durumu hakkında bilgi vermek, uygun ve mutabık kalınan şekilde ara verileri sağlamak ve başvuru sahibinin kapsamlı verileri sunabilme olasılığı hakkında bilgi vermektir).

ç) Spesifik zorunluluklara ilişkin verilere dayanarak ve ruhsatlandırmadan itibaren toplanan diğer güvenlik (PGGR dahil) veya etkililik verilerini dikkate alarak ürünün mevcut yarar/risk dengesini ele alan bir klinik uzman beyanı (İstisnai durumlarda, klinik dışı veya kalite uzmanı beyanı da gerekli olabilir. Örneğin, önemli yeni klinik dışı ve farmasötik veriler mevcut ise).

d) Sunulması için belirlenen son tarihin ruhsat yenileme başvuru tarihi ile çakıştığı ve henüz ayrı olarak sunulmamış olan spesifik zorunluluklarla ilgili veriler.

(2) Yenileme başvurusuna dahil edilen veriler, ürün bilgilerinin veya risk yönetim planının güncellenmesini gerektiriyorsa, önerilen bu tür değişiklikler yenileme prosedürünün bir parçası olarak sunulabilir.

(3) Ürünün yarar/risk dengesi ile ilgili veriler, yenileme başvurusu hazırlanırken dikkate alınmalıdır. Ancak varyasyon başvurularının ilgili mevzuata göre ayrıca yapılması gerekmektedir.

Spesifik Zorunluluklara İlişkin Ara Rapor İçin Gereklilikler

MADDE 14- (1) Ruhsat yenileme başvurusu esnasında ürün için tüm spesifik zorunlulukları içeren bir ara rapor sunulmalıdır. Ara raporun yapısı ve içeriği, çalışmanın türüne ve mevcut verilere bağlı olarak değişir. Her çalışma için sunulacak bilgiler, mevcut verilerin yarar/risk dengesi üzerindeki etkisinin ve spesifik zorunlulukların yerine getirilmesinin değerlendirilmesine olanak sağlamalıdır. Spesifik zorunlulukların ve belirlenen takvimin geçerliliğini sürdürmesi veya değiştirilmesi gerekip gerekmediğine dair bir değerlendirmeye yer verilmelidir. Genellikle, ara raporlar için aşağıda gösterilen yapı önerilir. Araştırmanın tasarımına bağlı olarak, bir veya daha fazla alt başlığın uygulanamayacağı veya başka verilerin

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	11/20

gerekli olabileceği durumlar da olabilir. Spesifik zorunlulukların yerine getirilmesine ilişkin bu raporların temel içeriği aşağıda belirtildiği şekilde ilk ruhsat başvurusu sırasında belirlenmiş olmalıdır.

a) **Başlık sayfası ve özet:** Spesifik zorunlulukların parçası olarak devam eden veya gerçekleştirilecek çalışmaların her biri için kısa bir açıklama (bir sayfa veya daha az olacak şekilde) sağlanmalıdır. Açıklama, beklenen genel çalışma planını ve tasarımını ele almalıdır.

b) **Giriş:** Çalışmanın gelişim durumu, halen devam eden veya çalışmanın geçerliliği üzerinde önemli bir etkisi olan sorunlar, beklenen gecikmeler vb. açıklanmalıdır.

c) **Veri artışı:** Kayıt, zaman içindeki birikim, merkeze, ülkeye ve bölgeye göre veri artışı, tedavi grubuna göre veri artışı, veri mevcudiyeti ve takip durumu ile takip süresi hakkında bilgiler açıklanmalıdır. Veri artışı hakkındaki varsayımlar, olay oranları, çalışma gücü üzerindeki çıkarımlar, kayıtlı hastaların özelliklerinde zaman içinde meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi gibi konuların analizlerine; koşullu güç hesaplamaları, son analizin zamanlaması için çıkarımlara yer verilmelidir.

ç) **Temel karakteristikler:** Temel değişkenlerin tedavi grubuna ve uygunluğuna göre gösterilmesi gerekmektedir. Tarama kriterleri, hariç tutma kriterlerinin etkisi ve genellenebilirlik konularıyla ilgili sorunlar açıklanmalıdır.

d) **Advers olaylar:** Advers olaylar, şiddeti ve tedavisi ile birlikte tanımlanmalıdır. Ciddi advers olayların gerçekleşme durumu tanımlanmalıdır.

e) **Çalışma Sonlanım Noktası Analizi:** Ara analizler veya nihai analizlerden elde edilen sonuçlara ilişkin beklenen zamanlama ve çıktılar veya uygun olduğu şekilde diğer mevcut veriler açıklanmalıdır.

f) **Çalışma yönetimi ve uyum:** Tedaviye uyum, etkililik ve güvenlilik değerlendirmelerine uygunluk, çalışmanın yürütülmesindeki veya planlanan analizlerdeki önemli değişiklikler, önemli protokol sapmaları, erken bırakma ve eksik veriler, kritik kalite güvence ve kalite kontrol bulguları tanımlanmalıdır.

(2) Klinik araştırmaların nihai raporlaması, Kurumca yayımlanan ilgili kılavuz doğrultusunda gerçekleştirilmelidir.

Spesifik Zorunluluklara Tabi Olmayan Ruhsata Geçiş

MADDE 15– (1) Yönetmeliğin 35 inci maddesinin dördüncü fıkrasına göre spesifik zorunlulukların tümünün yerine getirilmesi durumunda Kurum tarafından spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsat düzenlenir.

(2) Spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsatlandırma koşullu ruhsatın yenilenmesi sırasında veya kalan son spesifik zorunluluğu yerine getirmek için sunulan verilerin değerlendirilmesi sırasında yapılabilir.

(3) Spesifik zorunlulukların sonuçlarının sunulmasının ürün bilgilerinin güncellenmesini gerektirdiği durumlarda ürüne ilişkin Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı güncellenir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRİD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	12/20

(4) Son spesifik zorunluluk verilerinin sunumu sırasında spesifik zorunluluklara tabi olmayan bir ruhsat alınabileceğinden ruhsat sahibi güncellenmiş Kısa Ürün Bilgisi, Kullanma Talimatı ve ambalaj bilgilerini ve klinik uzman beyanını sunmalıdır.

Avrupa Birliği Mevzuatına Uyum

MADDE 16- (1)- Bu Kılavuz, (AB) 726/2004 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Tüzüğü Kapsamındaki Beşeri Tıbbi Ürünlerin Koşullu Ruhsatlandırılmasına İlişkin (AB) 5007/2006 sayılı Komisyon Tüzüğü ve (AB) 726/2004 sayılı Tüzük Kapsamındaki Beşeri Tıbbi Ürünlerin Koşullu Ruhsatlandırılmasına İlişkin (AB) 5007/2006 sayılı Tüzüğünün Bilimsel Uygulanması ve Gerekli İdari Düzenlemelere İlişkin Kılavuz dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

Hükmü Bulunmayan Haller

MADDE 17- (1) Bu Kılavuzda belirtilmeyen hususlar için ilgili mevzuat hükümleri geçerlidir.

Yürürlük

MADDE 18- (1) Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 19- (1) Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	13/20

Ek

Kılavuzun 9 uncu maddesinde (Başvuru sahibi tarafından gerekliliklerin karşılandığının gösterilmesi) yer alan hususların yanı sıra koşullu ruhsatlandırma için temel veri gereklilikleri

İdari gereklilikler

İdari gerekliliklere yönelik acil/kriz durumu sebebiyle sağlanabilecek esneklikler KYS-KLVZ-03'te yer alır.

Aşılar

A. Kalite verileri:

1. DSÖ Teknik Rapor Serisi (TRS) 978 başta olmak üzere ilgili EMA, FDA, ICH güncel kılavuzlarına göre hücre bankalarının tam karakterizasyonu sunulmalıdır.
2. DSÖ Teknik Rapor Serisi başta olmak üzere ilgili EMA, FDA, ICH güncel kılavuzlarına göre ana ve çalışma tohum organizma(lar)ının tam karakterizasyonu sunulmalıdır.
3. Proses validasyon (geliştirme aşaması için kalite risk değerlendirmesine dayalı) ve dağıtım yapılacak seriler için kullanılan üretim ölçeğinde üretim tutarlılığının gösterilmesi gerekmektedir. Kurum tarafından uygun görüldüğü takdirde, üretim serileri üzerinde validasyonu tamamlama taahhüdü ile klinik serilere ilişkin veriler ve seri serbest bırakma incelemesinin bir parçası olarak verilerin sunulması düşünülebilir. Başvuru sırasında tam karakterizasyon mümkün değilse, neden olmadığına dair yeterli gerekçe sunulmalı ve eksik verilerin tamamlanması için bir plan sunulmalıdır. Potens testlerinin ve diğer kritik karakterizasyona esas analizlerin validasyonu sunulmalıdır. Yeni test yöntemleri geliştirilmişse, test geliştirme ve kalifikasyonu tam açıklamasıyla sunulmalıdır.
4. Başlangıç materyali, ara ürünler ve nihai ürünler için gerekçelendirilmiş spesifikasyonlar sunulmalıdır.
5. Tedarik edilecek seri boyutunda üretilen aşının gerçek zamanlı stabilite verileri ile varsa, hızlandırılmış stabilite verileri sunulmalıdır. Koşullu ruhsatlandırma kapsamında +2 ila +8°C'de raf ömrü 6 aydan kısa olan aşılar değerlendirilebilir. Başvuru +2 ila +8°C'de kabul edilebilir minimum saklama süresini belirlemek için +2 ila +8°C'deki stabilite verilerini içermelidir.
6. Canlı atenüe aşılar dışında (koruyucu maddenin mikrobun canlılığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği durumlarda) rutin olarak, çok dozlu aşılar uygun koruyucu madde içermelidir. Çok dozlu bir aşı koruyucu içermiyorsa, böyle bir aşının sahada nasıl güvenli bir şekilde uygulanacağına dair bilgiler/planlar sunulmalıdır.

B. Klinik Dışı ve Klinik Veriler:

1. En uygun hayvan modelinde, varsa, kabul edilebilir güvenilirlik, immünojenisite ve etkililik gösteren klinik dışı veriler sunulmalıdır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	14/20

2. Hayvan modeli seçimi gerekçelendirmelidir. Başvuru sırasında klinik dışı veriler tam olarak sunulmalıdır.

3. Halk sağlığı acil durumu kapsamında aşının kullanılacağı popülasyonda uygulanacak uygun dozu ve başlangıçta kabul edilebilir güvenilirlik ve immünojenisiteyi gösteren klinik veriler sunulmalıdır.

4. Etkililik gösteren ön veriler sunulmalıdır.

İmmünolojik beşeri tıbbi ürünler dışındaki beşeri tıbbi ürünler

A. Kalite Verileri:

Kalite ile ilgili Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Ek 1 ve CTD Kılavuzu gereklilikleri;

1. Karakterizasyon (bilinen ve potansiyel safsızlıklar dahil), bileşim, üretim, kontroller (spesifikasyonlar, analitik prosedürler ve validasyonları) dahil olmak üzere etkin madde(ler) ve bitmiş ürün hakkında bilgiler,

2. Varsa, ölçek büyütmek için amaçlanan değişikliklerin bir listesi ve bu değişikliklerin beşeri tıbbi ürünün kalitesi ve güvenilirlik/etkililik profili üzerindeki etkisine ilişkin bir tartışma,

3. Stabilite verilerini içerecek şekilde sunulmalıdır.

B. Klinik Dışı ve Klinik Veriler:

1. İlgili tüm *in vitro* ve *in vivo* farmakodinamik veriler. Örneğin mikrobiyolojik/virolojik aktivite (gerçekleştirilen herhangi bir modelleme dahil).

2. İyi kontrol edilmiş ve belgelenmiş koşullar altında *in vitro* testlerde ve hayvan model(ler)inde etkililik ve güvenliliğe ilişkin veriler. Tercih edilen model hastalığa bağlıdır ve ilacın etki mekanizmasına göre değişebilir. Başvuru sahibinin hayvan modeli seçimini gerekçelendirmesi gerekir.

a) Etkililiğin kanıtı, ilgili koşullar altında tercih edilen modelde hayvanlarda iyileştirilmiş sağkalımı veya azaltılmış morbiditeyi içermelidir.

b) İlacın *in vitro* ve diğer hayvanlar üzerindeki aktivitesine, farmakokinetik özelliklerine ve insanlarda diğer hastalıklara karşı etkililiğine dair mevcut tüm kanıtlar sunulmalıdır.

3. İnsanlarda önerilen dozlama için, uygun modellerde güvenli ve etkili olduğu gösterilen ilaç maruziyetlerine atıfta bulunularak bir gerekçe sunulmalıdır. İdeal olarak, ilgili hayvan modelinde güvenli ve etkili bulunan kan seviyelerine kıyasla önerilen dozda uygulamayı takiben ilacın benzer seviyelerini gösteren insan farmakokinetik verileri mevcut olmalıdır.

4. İnsan farmakokinetik çalışmaları veya halk sağlığı acil durumuna yönelik hastalığın tedavisi için önerilen maruz kalma seviyesindeki diğer endikasyonlarla ilgili çalışmalar yürütüldüyse, standart parametreler kullanılarak güvenilirlik değerlendirmesi (örneğin, advers olaylar, klinik

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRİD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	15/20

laboratuvar izleme vb) yapılmalıdır. Bu güvenilirlik değerlendirmesi, farklı maruz kalma seviyelerinde diğer klinik dışı ve klinik verilerle desteklenebilir.

5. Varsa, halk sağlığı acil durumuna yönelik kullanımı için önerilen dozda güvenilirlik ve etkililiği gösteren klinik veriler sunulmalıdır.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	15.11.2022	Kılavuz formatında güncelleme gerçekleştirilmiştir.
02	23.01.2023	“Acil Kullanım Onayı Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz” adı “Koşullu Ruhsatlandırma (Acil Kullanım Onayı) Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz” olarak güncellenmiştir.
02	23.01.2023	Madde 1 Acil Kullanım Onayı (AKO) ifadesi koşullu ruhsatlandırma (Acil Kullanım Onayı, AKO) olarak değiştirilmiştir.
02	23.01.2023	Madde 2 Kılavuzun kapsamı değiştirilmiştir. İlk versiyonda aşılar özelinde belirtilmekte iken ilgili yönetmelikteki tüm başvuruları kapsayacak şekilde güncellenmiştir.
02	23.01.2023	Madde 3 11/12/2021 tarihinde yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği’nin AB ile uyumlu olması dolayısıyla kılavuzun dayanak bölümü güncellenmiştir.
02	23.01.2023	Madde 4 Tanımlar bölümüne Spesifik zorunluluklar tanımı eklenmiş, Acil Kullanım Onayı (AKO), Gereklilikler tanımları güncellenmiş ve AKO Aşı Kullanma Talimatı, AKO Kısa Aşı Bilgisi ve Yarar/risk dengesi tanımları çıkarılmıştır. Bentler yeniden numaralandırılmıştır.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	16/20

02	23.01.2023	Madde 4'ten sonra gelmek üzere yeni bir madde olarak " Madde 5 Genel Esaslar - Beşeri tıbbi ürünün koşullu ruhsatlandırma kapsamına girdiğinin gerekçelendirilmesi " maddesi eklenmiş olup madde numaralandırılması bu doğrultuda güncellenmiştir.
02	23.01.2023	" Madde 5 AKO ön değerlendirmesi " başlığı " Madde 6 Özel durum tespitine yönelik değerlendirme " olarak değiştirilmiş olup 1inci ve 2nci fıkrası güncellenmiştir.
02	23.01.2023	" Madde 6 AKO başvurusu " başlığı " Madde 7 Koşullu ruhsatlandırma başvurusu " olarak değiştirilmiş olup 1inci ve 2nci fıkrası güncellenmiştir. 2nci fıkradan sonra gelmek üzere 3üncü fıkra eklenmiştir.
02	23.01.2023	Yeni bir madde olarak " Madde 8 Başvuru sahibi tarafından gerekliliklerin karşılandığının gösterilmesi " maddesi eklenmiştir.
02	23.01.2023	" Madde 7 AKO başvurusunun değerlendirilmesi " başlığı " Madde 9 Koşullu ruhsatlandırma başvurusunun değerlendirilmesi " olarak değiştirilmiş olup 1inci, 3üncü ve 4üncü fıkraları güncellenmiştir. 4üncü fıkradan sonra gelmek üzere 5inci fıkra eklenmiştir.
02	23.01.2023	" Madde 8 AKO sahibinin yükümlülükleri " başlığı " Madde 10 Koşullu ruhsat sahibinin sorumlulukları " olarak değiştirilmiş olup 1inci fıkranın bentleri güncellenmiştir.
02	23.01.2023	" Madde 9 AKO süre uzatımı ve iptali " başlığı " Madde 11 Koşullu ruhsatın yenilenmesi " olarak değiştirilmiş olup maddenin fıkraları güncellenmiştir.
02	23.01.2023	Yeni madde olarak " Madde 12 Koşullu ruhsatın yenilenmesi için sunulması gereken belgeler ", " Madde 13 Spesifik zorunluluklara ilişkin ara rapor için gereklilikler ", " Madde 14 Spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsata geçiş ",

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	17/20

		<i>“Madde 15 Avrupa Birliği mevzuatına uyum” ve “Madde 16 Hükümü bulunmayan haller”</i> maddeleri eklenmiştir.
02	23.01.2023	<i>“Madde 11 Yürürlük”</i> maddesi yeni numaralandırmayla <i>“Madde 17 Yürürlük”</i> olarak değişmiş olup maddenin 1 inci fıkrası güncellenmiştir.
02	23.01.2023	<i>“Madde 12 Yürütme”</i> maddesi yeni numaralandırmayla <i>“Madde 18 Yürütme”</i> olarak değişmiş olup maddenin 1 inci fıkrasındaki <i>“Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı”</i> ifadesi <i>“Kurum Başkanı”</i> olarak güncellenmiştir.
03	31/03/2023	<i>“Madde 5 Genel Esaslar”</i> maddesi eklenmiş olup madde numaralandırılması bu doğrultuda güncellenmiştir.
03	31/03/2023	<i>“Madde 5 Genel Esaslar - Beşeri tıbbi ürünün koşullu ruhsatlandırma kapsamına girdiğinin gerekçelendirilmesi”</i> maddesi <i>“Madde 6 Beşeri Tıbbi Ürünün Koşullu Ruhsatlandırma Kapsamına Girdiğinin Gerekçelendirilmesi”</i> olarak değişmiş olup maddenin 1 inci fıkrası güncellenmiştir.
03	31/03/2023	<i>“Madde 6 Özel durum tespitine yönelik değerlendirme”</i> maddesi <i>“Madde 7 Başvuru Sahibinin Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusu Talebi ve Özel Durum Tespitine Yönelik Değerlendirme”</i> olarak değişmiş olup maddenin 1 inci ve 2 nci fıkraları güncellenmiştir.
03	31/03/2023	<i>“Madde 7 Koşullu ruhsatlandırma başvurusu”</i> maddesi <i>“Madde 8 Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusu”</i> olarak değişmiş olup maddenin 1 inci ve 2 nci fıkraları güncellenmiş, 3 üncü ve 4 üncü fıkralar eklenmiş, fıkra numaralandırılması bu doğrultuda güncellenmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	18/20

03	31/03/2023	“ <i>Madde 8 Başvuru sahibi tarafından gerekliliklerin karşılandığının gösterilmesi</i> ” maddesi “ <i>Madde 9 Başvuru Sahibi Tarafından Gerekliliklerin Karşılandığının Gösterilmesi</i> ” olarak değişmiş olup maddenin 2 nci ve 3 üncü fıkraları güncellenmiştir.
03	31/03/2023	“ <i>Madde 9 Koşullu ruhsatlandırma başvurusunun değerlendirilmesi</i> ” maddesi “ <i>Madde 10 Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusunun Değerlendirilmesi</i> ” olarak değişmiş olup maddenin 4 üncü fıkrası güncellenmiş, maddeye 6 ncı fıkra eklenmiştir.
03	31/03/2023	“ <i>Madde 10 Koşullu ruhsat sahibinin sorumlulukları</i> ” maddesi “ <i>Madde 11 Koşullu Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları</i> ” olarak değişmiştir. “ <i>Madde 11 Koşullu ruhsatın yenilenmesi</i> ” maddesi “ <i>Madde 12 Koşullu Ruhsatın Yenilenmesi</i> ” olarak değişmiş olup maddenin 8inci fıkrası değişen madde numaraları gereği güncellenmiştir.
03	31/03/2023	“ <i>Madde 12 koşullu ruhsatın yenilenmesi için sunulması gereken belgeler</i> ” maddesi “ <i>Madde 13 Koşullu Ruhsatın Yenilenmesi İçin Sunulması Gereken Belgeler</i> ” olarak, “ <i>Madde 13 Spesifik zorunluluklara ilişkin ara rapor için gereklilikler</i> ” maddesi “ <i>Madde 14 Spesifik Zorunluluklara İlişkin Ara Rapor İçin Gereklilikler</i> ” olarak, “ <i>Madde 14 Spesifik zorunluluklara tabi olmayan ruhsata geçiş</i> ” maddesi “ <i>Madde 15 Spesifik Zorunluluklara Tabi Olmayan Ruhsata Geçiş</i> ” olarak, “ <i>Madde 15 Avrupa Birliği mevzuatına uyum</i> ” maddesi “ <i>Madde 16 Avrupa Birliği Mevzuatına Uyum</i> ” olarak, “ <i>Madde 16 Hükmü bulunmayan haller</i> ” maddesi “ <i>Madde 17 Hükmü Bulunmayan Haller</i> ” olarak, “ <i>Madde 17 Yürürlük</i> ” maddesi “ <i>Madde 18 Yürürlük</i> ” olarak, “ <i>Madde 18 Yürütme</i> ” maddesi “ <i>Madde 19 Yürütme</i> ” olarak değişmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	19/20

03	31/03/2023	<i>“Ek Kılavuzun 9 uncu maddesinde (Başvuru sahibi tarafından gerekliliklerin karşılandığının gösterilmesi) yer alan hususların yanı sıra koşullu ruhsatlandırma için temel veri gereklilikleri”</i> bölümü eklenmiştir.
04	06/06/2023	<i>“Madde 4 Tanımlar”</i> bölümüne “Referans düzenleyici otorite” tanımı eklenmiştir.
04	06/06/2023	<i>“Madde 7 Başvuru Sahibinin Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusu Talebi ve Özel Durum Tespitine Yönelik Değerlendirme”</i> bölümün 1 inci fıkrası mevcut uygulamalar doğrultusunda güncellenmiş, 3 üncü fıkra eklenmiş, fıkra numaralandırmaları bu doğrultuda güncellenmiştir.
04	06/06/2023	<i>“Madde 8 Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusu”</i> bölümü 4 üncü ve 5 inci fıkraları mevcut uygulamalar doğrultusunda güncellenmiştir.
04	06/06/2023	<i>“Madde 12 Koşullu Ruhsatlandırma Başvurusunun Değerlendirilmesi”</i> bölümü 8 inci fıkrası güncel Yönetmelik doğrultusunda güncellenmiştir.
04	06/06/2023	Kılavuz içinde geçen “Avusturalya” ibaresi “Avustralya” olarak değiştirilmiştir.
04	06/06/2023	<i>“Ek Kılavuzun 9 uncu maddesinde (Başvuru sahibi tarafından gerekliliklerin karşılandığının gösterilmesi) yer alan hususların yanı sıra koşullu ruhsatlandırma için temel veri gereklilikleri”</i> bölümü aşılarda için kalite verileri güncellenmiştir.

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
İRD-KLVZ-15	13/01/2021	06/06/2023	04	20/20